Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. A. Schwenkenbecher.

Der Einfluß von Adrenalin, Pilokarpin und Atropin auf das weiße Blutbild des Menschen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

K. Th. Kraft
aus Oberschönau.

Marburg 1930

Buchdruckerei von Joh. Hamel

Angenommen von der medizinischen Fakultät Marburg
am 22. Juli 1930.
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.
Referent: Prof. Dr. Schwenkenbecher.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Frage nach den Einflüssen des vegetativen Nervensystems auf die Art des weißen Blutbildes ist nach den grundlegenden Untersuchungen von Bertelli, Falta und Schweeger wiederholt tierexperimentell und in Versuchen an Menschen behandelt worden. Man hoffte durch Veränderung des Vagus- bzw. des Sympathicustonus ein Blutbild zu erzeugen, das einen Anhaltspunkt für die Regulation des Blutes durch das autonome Nervensystem geben sollte.

Einerseits strebte man durch Pharmaka, deren Wirkung vorzüglich auf das autonome Nervensystem gerichtet ist, wie Adrenalin, Pilokarpin und Atropin einen Einfluß auf die Funktion des haematopoetischen Apparates auszuüben (Bertelli, Falta, Schweeger) (4). Andererseits suchte man durch elektrische oder mechanische Reizung der freigelegten Nerven das Blutbild zu ändern. (Skorczewski und Wasserberg (37), Hajos (16).

Methodisch scheint die direkte mechanische Reizung der Nerven die Frage nach der nervösen Regulation des Blutes eindeutiger zu beantworten, ist jedoch aus begreiflichen Gründen nur am Tier zur Anwendung gelangt. Die Reizung mit pharmakologischen Mitteln ist insofern für die Fragestellung schwierig, als die Möglichkeit der sekundären Wirkungen dieser Mittel, die viele Angriffspunkte im Körper haben, nicht ausgeschlossen werden kann.

Auf Grund der bei diesen Versuchen gewonnenen Ergebnisse stellte eine Reihe von Autoren, die eine gesetzmäßige Veränderung gefunden zu haben glaubte, den Begriff eines sympathischen und parasympathischen Blutbildes auf. (Bertelli, Falta, Schweeger (4), Hoff (19, 20, 21), Hajos (16, 17) u. A. Niedrige oder normale Leucocytenzahl sowie Hypereosinophilie sollten ein Ueberwiegen des „Parasympathicus“ kennzeichnen, während Leu-

cocytose mit Vermehrung der Lymphocyten und Hypereosinophilie als Charakteristicum des „sympathischen" Blutbildes beschrieben wird. Ein Parallelismus zwischen einer Erhöhung des Vagustonus und einer Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blut fanden Hajos (16, 17) und Mitarbeiter im Tierexperiment, sowie bei klinischer Beobachtung von Asthmatikern.

Demgegenüber fehlt es nicht an Stimmen, die nach pharmakologischer Reizung des Nervensystems eine gleichmäßige Veränderung des weißen Blutbildes nicht feststellen konnten (Schwab 43, 44), Wollenberg (47, 48), Kägi (23) u. a.). Auch speziell auf die Beeinflussung der Eosinophilen gerichtete Untersuchungen konnten nicht durchweg ein gesetzmäßiges Verhalten dieser Zellformen aufdecken. (Aschenheim (1), Brackmann (5), Herick (18) u. a.).

Es steht also in der Literatur Behauptung gegen Behauptung, deren jede sich trotz ziemlich einheitlicher Grundlage der angewandten Versuchstechnik auf recht unterschiedliches Material stützt. Als einzig eindeutiges Ergebnis wird die nach Adrenalin auftretende Vermehrung der Gesamtleukozytenzahl durchgehend beschrieben. Kägi und Wollenberg führen die Widersprüche zahlreicher Beobachtungen darauf zurück, daß Ergebnisse von Tiervesruchen mit Untersuchungen am Menschen als gleichwertig beurteilt werden, obwohl die Reaktionen bei Tier und Mensch und sogar der einzelnen Menschen untereinander sehr verschieden sind. Eine Reihe unserer Arbeiten fügt dem bisher erörterten Problem noch die Frage nach der Bedeutung des „aktuellen", besonders des „konstitutionell" gegebenen Tonus im vegetativen Nervensystem hinzu. (Schenk (34a), Walterhöfer (45, 46), T. Bruhn (7). Frühere Untersuchungen der Klinik hatten gezeigt, daß weder bei klinisch ausgesprochen vagotonisch eingestellten Patienten (Bruhn), noch nach Umstimmung des vegetativen Nervensystems durch Aenderung des Säure-Basen-Gleichgewichtes (Boeminghaus (8) eine Eosinophile gesetzmäßig auftritt.

Es sollte daher untersucht werden, ob sich ein pharma-

kologisch gereiztes autonomes Nervensystem anders verhält als ein konstitutionell bezw. ein auf andere Weise in seinem Tonus beeinflußtes System. Wir haben zu diesen Untersuchungen einmal Personen herangezogen, die klinisch einen normalen Befund und keinen abnormen Tonus des vegetativen Systems boten. Zum anderen untersuchten wir Patienten mit einer Eosinophilie, da uns das eosinophile Blutbild im Zusammenhang mit diesen autonomotropen Mitteln besonders interessierte, darunter auch Leute mit Asthma bronchiale, bei denen eine Labilität des vegetativen Systems bekanntlich vorherrscht.

Versuchstechnik.

Die Wirkung von Adrenalin, Pilokarpin und Atropin auf die Gesamtleukozyten und das weiße Blutbild wurde an 8 Versuchspersonen in folgender Weise geprüft:

Nach Anfertigung eines Blutbildes erhielt jeder Patient morgens nüchtern an 3 verschiedenen aufeinanderfolgenden Tagen eine subkutane Injektion von 1 mg Adrenalin bezw. 10 mg Pilokarpin oder 1 mg Atropin. Etwa 5 bis 10 Minuten später kamen unter anderem, Herzklopfen, Speichelfluß, Schweißausbruch zur Beobachtung, woraus auf eine sichere pharmakologisch wirksame Dosierung zu schließen war. Die Zählung der Leukozyten wurde in der Thoma-Zeiß'schen Zählkammer ausgeführt, die Trockenpräparate mit May-Grünwaldfärbung vorbereitet und mit Giemsa nachgefärbt. Aus jedem Trockenpräparat wurden aus verschiedenen Stellen 500 Zellen ausdifferenziert. — Die sich bei den Zählungen ergebenden Veränderungen der Gesamtleukozyten sowie des Differentialblutbildes bedürfen einer Prüfung auf ihre sachliche Verwertbarkeit. Auch bei bester Technik ist keine Untersuchungsmethode so vollkommen, daß sie absolut richtige Werte liefert. Jede Einzelbestimmung ist bald zu hoch, bald zu niedrig im Vergleich zu dem Idealwert. Da es sich bei diesen instrumentellen Fehlern meist um kleinere Abweichungen handelt, sieht man mit Recht geringere Differenzen als unzuverlässig an. Nun muß aber

die Grenze gezogen werden zwischen realen Werten und solchen, die noch im Bereich der Fehlergrenzen liegen.

Nach der Fehlerlehre kommt das arithmetische Mittel einer Anzahl von Bestimmungen der Wahrheit am nächsten. Das Mittel weicht im Durchschnitt um einen mehr oder minder großen Betrag von den „richtigen" Werten ab. Diese Abweichung wird als „mittlerer Fehler" bezeichnet. Wie die Fehlertheorie zeigt, werden Einzelergebnisse mit geringer Abweichung vom arithmetischen Mittel häufiger, solche mit erheblicher Differenz selten beobachtet. Man hat sich gewöhnt solche Differenzen, die das 2 bis 3 fache des mittleren Fehlers überschreiten, als sachlich verschieden anzusehen. Die Fehlertheorie ergibt nämlich, daß unter einer Reihe von Einzelbestimmungen derselben Größe praktisch kein Ergebnis vorkommt, das jenen Rahmen überschreitet. Durch die Errechnung des „mittleren Fehlers" ist uns die Möglichkeit geboten, eine Differenz auf ihre Verwertbarkeit zu prüfen. Die Wichtigkeit der Fehlerrechnung zur Vermeidung von Fehlschlüssen hat P ü t t e r (30) neuerdings betont und eine praktische Anleitung angegeben. B r a n d t (6) hat bereits früher die Wichtigkeit der Fehlerrechnung für haematologische Arbeiten betont, da hier trotz scheinbar exakter Methode große Fehlermöglichkeiten vorliegen. In Anlehnung an die genannten Autoren wurde der mittlere Fehler nach der bekannten Formel errechnet:

$$\mu = \pm \sqrt{\frac{\Sigma\, Dx^2}{n-1}}$$

In dieser Formel bedeutet: $\Sigma\, Dx^2$ = die Summe der Quadrate aller Differenzen der betreffenden Einzelbestimmungen gegen das gefundene arithmetische Mittel und „n" die Anzahl der jeweilig ausgeführten Bestimmungen.

Für die Leukozytenzählung beläuft sich „der mittlere Fehler" auf etwa 6 bis 8%. Wir können aber erst Differenzen von 30% als verwertbar ansehen. Dieser Prozentsatz entspricht etwa dem 2 fachen mittleren Fehler, der fast alle möglichen Abweichungen praktisch in sich schließt.

Auch für die prozentualen Angaben des Differentialblutbildes insbesondere der Eosinophilen wurde der mitt-

lere Fehler nach obiger Formel errechnet. Dabei zeigte sich deutlich der Einfluß der mehr oder minder gleichmäßigen Verteilung der Zellen im Ausstrichpräparat auf die Genauigkeit des Resultates. Selbstverständlich ist die mehr oder minder große Genauigkeit eines so erzielten Ergebnisses nicht ohne Einfluß auf die sachliche Verwertbarkeit einer Differenz zweier Untersuchungsreihen. Mit zunehmender Genauigkeit der verglichenen Resultate wächst die Bedeutung kleinerer Differenzen.

Ein mathematischer Ausdruck dieser Ueberlegung ist folgende Formel, die fraglichen Differenzen ihren mittleren Fehlern gegenüberstellt in Form des Quotienten „K".

$$K = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\mu_1^2 + \mu_2^2}}$$

Hierin bedeutet $M_1 - M_2$ die strittige Differenz vom Anfangswert gemessen, μ_1 u. μ_2 sind die „mittleren Fehler" der Untersuchungsergebnisse der beiden zu vergleichenden Reihen, deren sachliche Verschiedenheit zur Diskussion steht. Erst eine Differenz, die außerhalb der Fehlergrenzen liegt, ist sachlich verwertbar. In solchem Falle nimmt „K" einen Wert von 2 und darüber an. (vgl. P ü t t e r).

Es folgt nun an einem Beispiel die Errechnung nach den oben besprochenen Formeln, die einen Anhaltspunkt für die zu beurteilenden Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungsreihen geben sollen.

Beurteilung der Gesamtleukozytendifferenzen.

I. (Anfangswert) II. (2. Versuchsreihe)

Zahl der Leukozyten pro Zählkammer (mit 200 zu multiplizieren)

	Dx	Dx^2
33	+ 1,7	2,89
30	— 1,3	1,69
31	— 0,3	0,9
94		$5,48 = \Sigma Dx^2$

Arithmetisches Mittel $M_1 = 31,3$

Anzahl der Bestimmungen $n = 3$

$$\mu_1 = \sqrt{\frac{\Sigma Dx^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{5,48}{2}}$$

$= \pm 1,65 = 5,3\,\%$ des Mittelwertes

	Dx	Dx^2
35	— 1	1
34	— 2	4
39	+ 3	9
108		$14 = \Sigma Dx^2$

$M^2 = 36,0$

$n = 3$

$$\mu_2 = \sqrt{\frac{\Sigma Dx^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{14}{2}}$$

$= \pm 2,64 = 7,3\,\%$ vom Mittelwert

$$K = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\mu_1^2 + \mu_2^2}} = \frac{31,3-36}{\sqrt{2,74 + 7}} = \frac{4,7}{\sqrt{9,74}} = 1,5$$

$K = 1,5$ (Mithin keine verwertbare Differenz der beiden verglichenen Untersuchungsreihen).

Abgekürzte Auswertung (n. Brandt):

Leukozyten I = 6260

„ II = 7200

Differenz = 940 = 14 % des Mittelwertes,

Mittelwert = 6730

Mithin keine sachliche Verschiedenheit der beiden Resultate.

Berechnung des Differentialblutbildes:

Prozentsatz der Neutrophilen. (500 Zellen ausdifferenziert).

I. (Anfangswert)

%	Dx	Dx^2
68	+ 2,2	4,84
68	+ 2,2	4,84
61	— 4,8	22,0
66	+ 0,2	0,4
66	+ 0,2	0,2
329		$32,48 = \Sigma Dx^2$

$M_1 = 65,8_0/_0$: $n = 5$;

$$\mu_1 = \sqrt{\frac{\Sigma Dx^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{32,48}{4}}$$

$$= \sqrt{8,12} = \underline{2,85}$$

II. (2. Versuchsreihe)

%	Dx	Dx^2
67	— 1	1
66	— 2	4
66	— 2	4
74	+ 6	36
67	— 1	1
340		$46 = \Sigma Dx^2$

$M_2 = 68\%$; $n = 5$;

$$\mu_2 = \sqrt{\frac{46}{4}} = \sqrt{11,5} \quad \underline{3,38}$$

$$K = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\mu_1^2 + \mu_2^2}} = \frac{65,8 - 68}{\sqrt{8,12 + 11,5}} = \frac{2,2}{\sqrt{19,62}} = \frac{2,2}{4,4} = \underline{0,5}$$

K = 0,5 (Mithin keine verwertbare Differenz der beiden verglichenen Untersuchungsreihen).

Prozentsatz der Lymphozyten.

I. (Anfangswert)

%	Dx	Dx^2
22	— 0,2	6,8
26	+ 1,4	1,96
23	— 1,6	2,62
29	+ 4,4	19,4
23	— 1,6	2,62
123		$33,6 = \Sigma Dx^2$

$M_1 = 24,6\%$; $n = 5$;

$$\mu_1 = \sqrt{\frac{33,6}{4}} = \sqrt{8,4} = 2,9$$

II. (2. Versuchsreihe)

%	Dx	Dx^2
24	+ 0,2	0,4
23	— 0,8	0,64
24	+ 0,2	0,4
25	+ 1,2	1,44
23	— 0,8	0,64
119		$3,52 = \Sigma Dx^2$

$M_2 = 23,8\%$; $n = 5$;

$$\mu_2 = \sqrt{\frac{3,52}{4}} = \sqrt{0,88} = 0,936$$

$$K = \frac{M^1 - M_2}{\sqrt{\mu_1^2 + \mu_2^2}} = \frac{24,6 - 23,8}{\sqrt{8,4 + 0,88}} = \frac{0,8}{\sqrt{9,28}} = \frac{0,8}{3,05} = \underline{0,262}$$

K = 0,262 (Mithin keine verwertbare Differenz der beiden verglichenen Untersuchungsreihen).

Prozentsatz der eosinophilen Zellen.

I. (Anfangswert)			II. (2. Versuchsreihe)		
%	Dx	Dx^2	%	Dx	Dx^2
4	— 2,4	5,8	6	— 0,8	0,64
8	+ 2,6	6,8	6	— 0,8	0,64
7	+ 0,6	0,36	8	+ 1,2	1,44
7	+ 0,6	0,36	8	+ 1,2	1,44
6	— 0,4	0,16	6	— 0,8	0,64
32		$13,48 = \Sigma Dx^2$	34		$4,8 = \Sigma Dx^2$

$M_1 = 6,4\,\%$; $n = 5$;

$$\mu_1 = \sqrt{\frac{\Sigma Dx^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{13,48}{4}} = \sqrt{3,38} = 1,84$$

$M_2 = 6,4\,\%$; $n = 5$;

$$\mu^2 = \sqrt{\frac{4,8}{4}} = \sqrt{1,2} = 1,1$$

$$K = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\mu_1^2 + \mu_2^2}} = \frac{6,4 - 6,8}{\sqrt{3,38 + 1,1}} = \frac{0,4}{\sqrt{4,48}} = \frac{0,4}{2,11} = 0,19$$

$K = 0,19$ (Mithin keine verwertbare Differenz der beiden verglichenen Untersuchungsreihen).

So betrachtet lassen sich die Ergebnisse der Versuchsreihen mit Adrenalin, Pilokarpin und Atropin folgendermaßen zusammenfassen.

Adrenalin. (Tabelle I). s. S. 12.

Nach Adrenalin zeigt die Gesamtleukozytenzahl einheitlich einen deutlichen Anstieg. Die eosinophilen Zellen sind in einer Reihe von Fällen merklich vermindert, in anderen liegen die Ergebnisse innerhalb der Fehlergrenzen. Die prozentualen Neutrophilenwerte zeigen bei der Mehrzahl der untersuchten Patienten eine Neigung zum Abfall, die in 2 Fällen (4. u. 7.) recht deutlich zu Tage tritt.

Die Lymphozyten fanden wir in den meisten Fällen mehr oder minder stark vermehrt. Durch mehrfache Vornahme von Untersuchungen innerhalb einer Stunde nach der Injektion dürften unsere Daten mit der Adrenalinwirkung

in Zusammenhang gebracht werden. (vgl. Bemerkung von Kägi). Uebereinstimmend mit den Angaben der Literatur ist also eine Vermehrung der Gesamtleukozytenzahl feststellbar. Das Verhalten der einzelnen Zellformen muß im ganzen als uncharakteristisch bezeichnet werden. Den gleichen Eindruck gewinnt man auch bei der Zusammenstellung der verschiedenen einander bald bestätigenden, bald widersprechenden Angaben der oben zitierten Autoren.

Personen mit Eosinophilie und Asthma bronchiale zeigten dabei kein wesentlich abweichendes Verhalten im Vergleich mit den normalen.

Pilokarpin. (Tabelle II). s. S. 13.

Die nach subkutaner Injektion von Pilokarpin ausgeführten Leukozytenzählungen ergaben teils Zunahme, teils Abnahme der weißen Blutzellen. Ein ebenso wechselndes Bild bot das Verhalten der einzelnen Zellformen. So konnte auch trotz sicher wirkender Dosis ein einheitlicher, deutlicher Einfluß des Pilokarpins auf die eosinophilen Zellen nicht beobachtet werden.

Bei der Durchsicht der zahlreichen, einander widersprechenden Angaben der Autoren über den Einfluß des Pilokarpins gewinnt man ebenso wie aus unseren Versuchen die Anschauung, daß es keine gesetzmäßige Wirkung dieses Mittels auf das morphologische Blutbild gibt, mag es sich um Normalpersonen oder um Patienten mit Asthma bronchiale bezw. Eosinophilie handeln.

Atropin. (Tabelle III). s. S. 14.

Ein gleichartiges Verhalten der Leukozytenzahl nach subkutaner Atropininjektion haben wir nicht beobachtet. 2 Fälle (Nr. 2 und 4) wiesen einen beträchtlichen Abfall der weißen Blutkörperchen auf. Bei keiner der verschiedenen Zellformen, weder den Neutrophilen, noch Lymphozyten oder Eosinophilen ließ sich ein gesetzmäßiges Verhalten nachweisen. Bei Fall Nr. 3 und 6 zeigen die Eosinophilen eine Abnahme, die jedoch nicht sicher außerhalb der Fehlergrenzen liegt.

Weder bei unseren normalen Versuchspersonen, noch bei Patienten mit Vermehrung der eosinophilen Zellen vor

Adrenalin 0.001

Tabelle I

Nr.	Zeit	Gesamt-Leukoz.	Neutrophile		Lymphozyten		Eosinophile		Bem.
			%	absol.	%	absol.	%	absol.	
1.) Sch. gesund	Vorher	6400	64	4096	30	1920	4	256	
	Nach 5 Min.	7200	60	4320	33	2376	4,6	331	
	„ 15 „	9000	56	5040	39	3510	3,0	270	
	„ 60 „	7300	60	4380	35	2555	3,4	248	
2.) Th. gesund	„	6600	45	2970	48	3168	3,6	238	
		9000	47	4270	48	4320	2,0	180	
		11500	40	4600	54	6210	3,1	356	
		6800	48	3264	46	3128	3,0	204	
3.) H. gesund	„	11500	60	6900	35	4025	1,8	207	
		15500	55	8525	42	6510	1,0	155	
		12500	60	7500	37	4625	0,8	100	
		12000	58	6960	39	4680	1,2	144	
4.) Sch. Astma bronchiale	„	14600	65	9290	20	2920	12,7	1854	
		17800	64	11392	22	3916	12,4	2207	
		19000	61	11590	24	4560	11,2	2128	
		17000	58	9860	32	5440	7,2	1224	
5.) E. Asthma bronchiale	„	12000	72	8640	18	2160	6,2	754	
		13000	70	9100	20,8	2704	7,0	910	
		14400	69	9936	21	3024	6,2	893	
		12400	73	9052	18	2232	5,8	719	
6.) W. Eosinophilie	„	9000	55	4950	27	2430	13	1170	
		12800	65	7168	28	3584	11	1405	
		13800	55	7590	31	4278	10	1380	
		16000	58	9280	24	3840	14	2240	
7.) G. Eosinophilie	„	8400	62	5208	30	2520	5,4	453	
		8000	58	4640	32	2560	6,6	528	
		11500	56	6440	36	4140	5.0	575	
		9000	60	5400	30	2700	7,4	666	
8.) M. Eosinophilie	„	4200	51	2142	40	1680	6,0	252	
		4600	45	2070	47	2162	5,0	230	
		6000	44	2640	48	2880	5,0	300	
		5500	50	2750	47	2585	2,0	110	

Pilokarpin 0,01

Tabelle II

Nr. II	Zeit	Gesamt-Leukoz	Neutrophile		Lymphozyten		Eosinophile		Bem.
			%	absol.	%	absol.	%	absol.	
1.) Sch. gesund	Vorher	6400	64	4096	30 1	920	4	256	
	Nach 5 Min.	5900	62	3658	33 1	947	3,8	224	
	„ 15 „	6300	61	3843	33 2	079	3,4	214	
	„ 60 „	7300	62,2	4541	33 2	409	3,8	277	
2.) Th. gesund	„	6000	50	3000	43 2	580	4	240	
		6800	49	3332	45 3	060	3,4	231	
		7800	51	3978	44 3	432	3,2	250	
		7200	60	4320	34 2	448	2,6	187	
3.) H. gesund	„	11000	52	5720	44 4	840	2,8	308	
		9400	50	4700	55 4	230	3,4	320	
		8400	55	4600	39 3	276	3,0	252	
		8900	48	4272	48 4	272	2,6	231	
4.) Sch. Asthma bronchiale	„	14400	50	7200	27 3	888	21	3024	
		15000	52	7800	25 3	750	21	3150	
		14700	52	7644	24 3	528	21,8	3205	
		14600	50	7300	27 3	942	21	3066	
5.) E. Asthma bronchiale	„	10000	66	6600	24 2	400	6,4	650	
		11200	68	7056	27 3	024	7,6	851	
		12000	68	8160	22 2	640	6,8	816	
		9200	66	6072	22 2	024	8,8	810	
6.) W. Eosinophilie	„	7600	57	4332	26 1	976	15	1140	
		9000	58	5200	24 2	160	14,8	1332	
		13700	60	8220	21 2	877	15	2055	
		8000	59	4720	23 1	840	14	1120	
7.) G. Eosinophilie	„	8900	58	5162	33 2	937	5,8	516	
		6000	58	3480	34 2	040	4,8	288	
		7600	55	4180	37 2	812	5,8	441	
		8200	55	4510	37 3	034	5,0	410	
8.) M. Eosinophilie	„	5400	43	2322	42 2	268	12,4	670	
		5100	45	2295	44 2	244	9,4	480	
		5400	45	2430	45 2	430	9,0	486	
		4600	43	1987	43,6 2	006	9,8	451	

Atropin 0,001

Tabelle III

Nr.	Zeit	Gesamt-Leukoz.	Neutrophile		Lymphozyten		Eosinophile		Bem.
			%	absol.	%	absol.	%	absol.	
1.) Sch. gesund	Vorher	6800	65	4420	31	2108	3,0	204	
	Nach 5 Min.	6000	59	3540	36,6	2196	3,4	204	
	„ 15 „	5600	59	3304	37	2072	3,2	179	
	„ 60 „	6600	60	3960	35,5	2343	4,0	264	
2.) Th. gesund	„	8500	57	4845	35,8	2043	5,0	425	
		7200	52	3744	39,6	2851	5,4	389	
		6000	57	3420	35,0	2100	5,6	336	
		7800	54	4212	39	3042	4,8	374	
3.) H. gesund	„	15000	62	9300	34	5100	2,6	390	
		15300	57	8721	37	5661	2,0	306	
		13000	58	7540	38	4940	1,6	208	
		12000	69	8280	28	3360	0,8	96	
4.) Sch. Asthma bronchiale	„	12000	55	6600	25	3000	18,0	2160	
		13000	58	7540	23	2990	16,6	2158	
		8000	53	4240	24	1920	19,0	1580	
		12000	52	6240	25	3000	19,0	2280	
5.) E. Asthma bronchiale	„	10400	65	6700	24	2496	9,6	998	
		10600	67	7102	22,4	2375	8,0	848	
		9600	63	6048	24	2304	9,8	941	
		10800	64	6912	25	2700	9,0	972	
6.) W. Eosinophilie	„	9000	55	4950	29	2610	12	1080	
		10000	55	5500	28	2800	13	1300	
		11000	54	5940	30	3300	10,6	1166	
		8000	47	3760	41	3280	8,0	640	
7.) G. Eosinophilie	„	10200	58	5916	26	2652	11,8	1204	
		10600	54	5724	32	3392	9,4	996	
		9000	57	5130	29	2610	10,8	972	
		8000	59	4720	26,4	2112	10,4	832	
8.) M. Eosinophilie	„	4400	46	2024	43	1892	7,5	330	
		4100	46	1886	42	1722	10,0	410	
		4000	48	1920	43	1720	7,0	280	
		4600	52	2392	37	1702	10,0	460	

Ausführung der Untersuchung fanden wir eine charakteristische Wirkung des Atropins.

Wir schließen uns daher der Ansicht an, wie sie vielfach in der Literatur geäußert ist, daß eine einheitliche Atropinwirkung auf das Blutbild fehlt.

Unsere vorstehenden Ergebnisse decken sich also mit den Resultaten derjenigen Autoren, die keinen eindeutigen Einfluß durch die pharmakologische Reizung des vegetativen Nervensystems auf die Gestaltung des weißen Blutbildes beobachten konnten. Schwankungen in der quantitativen und qualitativen Zusammensetzung der Leucocytenwerte konnten wir nach allen drei pharmakologischen Reizmitteln sehen. Jedoch entbehren die Veränderungen nach Atropin und Pilokarpin eines gleichsinnigen Verhaltens und liegen meistens noch im Bereich der physiologischen Schwankungen der Leucocytenzahl. — Dagegen veranlaßt uns die von uns und in der Literatur durchgehend beobachtete Adrenalinleucocytose im Folgenden kurz die Einflüsse zu erörtern, die als Ursache für die Veränderung des weißen Blutbildes im Sinne einer Leucocytose verantwortlich zu machen sind.

Adrenalin wirkt als sympathikotropes Mittel auf den Gefäßtonus, und verschiedene Autoren wie Kaegi, Walterhöfer und E. F. Müller u. A. geben eine Bestätigung dafür, daß ein zahlenmäßiger Einfluß durch die Gefäßinnervation auf die Menge der weißen Blutkörperchen vorliegt. So sieht Kaegi (23) die Vermehrung der Leucocyten nach Adrenalin als Verteilungsleucocytose an, die infolge der durch Adrenalin ausgelösten veränderten Strömungsbedingungen innerhalb der Gefäße eintritt. Nachdem Versuche von Schwenkenbecher und Siegel (34a) zu dem Resultat geführt haben, daß die Verteilung der Leucocyten in den verschiedenen Gefäßbezirken des normalen Tierorganismus im allgemeinen eine recht gleichmäßige ist, konnten andere Autoren nach Reizung des zugehörigen Nervensystems Verteilungsdifferenzen zwischen peripheren und zentralen Gefäßgebieten beobachten. Wie Filinski (12) mitteilt, soll nach Vagusreizung sich eine Anhäufung der Leucocyten in

inneren Organen und eine Verminderung in den äußeren Gefäßgebieten einstellen, während Sympathicusreizung umgekehrte Effekte im Gefolge haben. Durch Untersuchungen von E. F. Müller (25, 26) ist ebenfalls ein antagonistisches Verhalten zwischen Splanchnikusgebiet und peripherem Hautgefäßgebiet wahrscheinlich gemacht worden. Auf diese Grundlage gestützt ließe sich die Zunahme der Leucocyten durch den Reiz des sympathikotrop wirkenden Adrenalins erklären.

Walterhöfer (45) macht für die schwankenden Leucocytenzahlen „nach Reizen überhaupt" eine Summe von Einzelvorgängen verantwortlich, unter denen die durch Erregung der Vasomotoren ausgelöste wechselnde Füllung der Gefäßgebiete und Conzentrationsveränderung infolge einer durch Tonusschwankung hervorgerufenen Durchlässigkeitsänderung der Gefäßwände die wichtigsten sind." In das Kapitel der Verteilungsleucocytose rechnet Bürker (8a) z. B. alle physiologischen Leucocytosen, die nur als Scheinleucocytosen betrachtet werden, weil das Vorkommen der jugendlichen Formen der Leucocyten nicht nachgewiesen werden kann. Er nimmt auch an, „daß das vegetative Nervensystem auf die Gefäßendothelien oder Hormondrüsen einwirkend, Blutreize schafft, die die blutbildenden Organe beeinflussen" und es fehlt nicht an Stimmen in der Literatur, die Neubildung der weißen Zellen nach Adrenalin für erwiesen halten wie z. B. Hoff, Stockinger, Borchardt, Walterhöfer, Wollenberg u. A.

Ein direkter Einfluß auf das weiße Blutbild kann u. E. nur an dessen Bildungsstätte angreifen, da die Zellen des strömenden Blutes nervös nicht erfaßt werden können. Als Vermittler des auf die Zellbildungsstätten ausgeübten Reizes sieht Hoff (19—22) die reichliche Versorgung des haematopoetischen Apparates mit Nervenfasern an. Walterhöfer (45) weist im Tierversuch nach, daß die Adrenalinleucocytose nicht auf einer sogenannten scheinbaren Leucocytose beruht, sondern daß es sich um eine wirkliche Zellvermehrung im Blute nach Adrenalininjektion handelt. Er sagt, „daß durch das Adrenalin ein Reiz auf die Blutbildungsstätten ausgeübt wird und zwar auf das Knochenmark ebenso wie auf das lymphatische System. Durch diesen Reiz werden

die im haematopoetischen Apparat in Reservedepots liegenden Zellen in vermehrter Anzahl herausbefördert. Infolge der Geringfügigkeit des Reizes reicht der Zellvorrat an reifen Zellen in Depots aus, um den Bedarf zu decken. Deswegen kommt es bei der Adrenalinleucocytose auch lediglich zur Ausschwemmung der reifen blutfähigen Zellen."

Ein indirekter Reiz wäre auf die Tätigkeit der endokrinen Drüsen zurückzuführen, die durch Aenderung im Tonus des vegetativen Nervensystems reguliert werden. Es würde also auf hormonalem Wege von den innersekretorischen Drüsen aus das weiße Blutbild geändert werden. (Stockinger, Borchardt, Schenk, Bürker). Daß in der Tat Neubildung von Zellen in den Blutbildungsstätten nach Adrenalin stattfindet, hat Stockinger (39—42) in schönen Untersuchungen mit Hilfe der Oxydasereaktion gezeigt. In der Arneth'schen Kernverschiebung, d. h. in dem Auftreten wenig segmentierter Zellformen sieht auch Wollenberg (47, 48) einen Beweis für vermehrte Zellenneubildung unter dem Einfluß von Adrenalin. Die Leucocytenzahl selbst scheint auch zentral-nervöser Regulierung unterworfen zu sein, wie Untersuchungen von Hoff und Linhardt (22), Rosenow (33) und Borchardt (3) gezeigt haben.

Daß aber die Ansicht von Bertelli, Falta und Schweeger u. A. von einem rein sympathisch oder parasympathisch bedingten Blutbilde auf pharmakologische Reize nicht erwiesen ist, da sich dabei verschiedene Wirkungen der pharmakologischen Reizstoffe des autonomen Nervensystems überdecken, in dem auch unerwünschte Reize auf die Drüsen mit innerer Sekretion einwirken, zeigt Borchardt (3) in eingehenden Versuchen. Er kommt an Hand seiner Untersuchungen zu dem Resultat, daß Adrenalin scheinbar auf dem Umwege über Hormone bezw. das autonome Nervensystem zur Leucocytose führt. — Mit der Einwirkung so verschiedener Faktoren auf die Gestaltung des weißen Blutbildes entfällt daher die Möglichkeit, den Beweis für die alleinig regulierende Funktion des autonomen Nervensystems zu erbringen. Vielmehr ist dieses eingeschaltet in ein System zentraler und peripherer Regulationen zur Anpassung des Blutbildes an die jeweiligen Ansprüche.

Literaturverzeichnis.

1. Aschenheim u. Pomonow: Monatssch. f. Kinderhkde 10.
2. Arneth: Monographie Klinghardt 1920
3. Borchardt: Archiv f. exp. Path. u. Pharmak. 139, 1929.
   „ Archiv f. exp. Path. u. Pharmak. 137, 1928.
4. Bertelli, Faltau, Schweeger: Zeitschr. f. Kl. Med. 71, 1910.
5. Brackmann u. M.: Fol. Häm. Zentralorgan 34, S. 57.
6. Brandt: Fol. Häm. Archiv 1926, Bd. 32.
7. Bruhn: Inaug. Diss. Marburg 1929.
8. M. Boeminghaus: Inaug. Diss. Marburg 1930.
8a. Bürker: Hdb. d. norm. u. path. Physiol. Bethe-Bergm, Bd. VI. 1928.
9. Eppinger u. Heß: Zeitschr. f. Kl. Med. 67, 68. 1910.
10. Frey: Zeitschr. f. exp. Med. 2 u. 3, 1914.
11. Földes u. Schermann: Zeitschr. f. Kl. Med. 107, 1928.
12. Filinski: Kongreß 1925, Bd. 39, S. 513.
13. Gaisböck: Zit. v. Kägi.
14. Gehrig: Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 17, 1915.
15. Goldscheider u. Jakob: Zeitschr. f. kl. Med. 25, 1894.
16. Hajos u. M.: Zeitschr. f. d. g. exp. Med. 45, 1925 S. 503.
17. Hajos u. Enyedy: Ref. Kongreß Zentralbl. Bd. 51, S. 40.
18. Herrik: Zit. v. Nägeli.
19. Hoff: D. M. W. 1928 Nr. 22, S. 905.
20. „ Ergebnisse d. i. Med. u. Khd. 33. 1928 u. 13, 1929.
21. „ Monographie Springer 1930.
22. Hoff-Lienhardt: Zeitschr. f. exp. Med. 63, 1928.
23. A. Kägi: Fol. Häm. Archiv 25, 1920.
24. M. Löwenstein: Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 17.
25. E. F. Müller: M. M. W. 1924, S. 202.
26. „ Kl. Wo. 1926, S. 137.
27. L. R. Müller: Die Lebensnerven, Springer 1924.
28. Nägeli: Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik.
29. Neuhser: Wiener Kl. Wo. 1892, 3 u. 4.
30. Pütter: Monographie, Walter de Gryter, Berlin-Leipzig 1929.
31. Poll: Klin. Wo. 1928, S. 1777.
32. Port u. Brunow: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1914, S. 76.
33. Rosenow: Verhdlg. d. deutsch. G. f. i. Med. 40. Kong. 1928.
34. Schenk: D. M. W. 1920, S. 1192.
34a. Schwenkenbecher u. Siegel: D. Arch. f. kl. Med. 92, 1908.
35. Schwenker u. Schlecht: Zeitschr. f. kl. Med. 67, 1912.
35a. Schilling: Hdb. d. norm. u. path. Physiol. Bethe-Bergm. Bd. VI, 28.
36. Spitthoff: Fol. Häm. Arch. 32, 1926.

36a. Seyderhelm: Hdb. d. norm. u. path. Physiol. Bethe-Bergm. 6. 1928.
37. Skorczewski u. Wasserberg: Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 10, 1912.
38. Stäubli: Ergebnisse d. Khkd. u. i. Med. 6, 1910.
39. Stockinger: Zeitschr. f. exp. Med. 58 1928, S. 757.
40. „ „ „ „ „ 65 1928, S. 614
41. „ „ „ „ „ 65 1929, S. 52.
42. „ „ „ „ „ 70 1930, S. 599.
43. Schwab: Zeitschr. f. exp. Med. 62 1929, S. 30.
44. „ „ „ „ „ 63 1928, S. 177.
45. Walterhöfer: D. Arch. f. kl. Med. 135, 1921.
46. „ „ „ „ „ „ 153, 1926.
47. Wollenberg: Zeitschr. f. kl. Med. 91, 1921.
48. „ „ „ „ „ 92. 1921.
49. Wollheim; Zeitschr. f. exp. Med. 52 u. 53.
50. „ Kli. Wo. 41, 1925.

Lebenslauf.

Am 9. 8. 1904 wurde ich als Sohn des Pfarrers *Ludwig Kraft* und seiner Ehefrau *Minna* geb. *Reuter* in Oberschönau Krs. Schmalkalden geboren, bin preußischer Staatsangehörigkeit, evangelischer Konfession. Ich besuchte die Volksschule zu Amönau Krs. Marburg bis 1915 und 9 Jahre lang anschließend das humanistische Gymnasium zu Marburg, das ich im Februar 1924 mit dem Zeugnis der Reife verließ. In Marburg studierte ich Medizin und legte im Oktober 1926 die klinische Vorprüfung ab. Im Sommersemester 1927 studierte ich in Greifswald und im Wintersemester 1927/28 in München, die beiden letzten Semester wieder in Marburg, wo ich am 24. Juni 1929 mein medizinisches Staatsexamen beendete.

Meine medizinischen Lehrer waren:

In Marburg: *v. Auwers, Bonhoff, Burkhardt, Claußen, Dittler, Eimer, Freudenberg, Göppert, Grüter, Gürber, Hildebrand, Kehrer, Klapp, Korschelt, Kutscher, Kretschmer, Läwen, Maus, Moog, Ed. Müller, † Naujoks, Nauck, Ruete, Schäfer, Schubert, Schwenkenbecher, Uffenorde, Versé, Wiedhopf.*

In Greifswald: *Degkwitz, Höhne, Pels-Leusden, Schönfeld.*

In München: *Borst, Döderlein, Fr. v. Müller, v. Pfaundler, Straub, Sauerbruch, v. Zumbusch.*

Ihnen allen bin ich zu aufrichtigem Danke verpflichtet.

Zum Schlusse meiner Ausführungen möge es mir gestattet sein, Herrn Professor Schwenkenbecher für die freundliche Ueberlassung des Themas sowie Herrn Dr. Peipers für das gütige Interesse, das sie dem Zustandekommen meiner Arbeit entgegenbrachten, zu danken.